ВРОДЕНИ БОЛЕСТИ НА ГЛИКОЗИЛИРАНЕ ТИП I A

М. Станчева

Детска клиника, УМБАЛ "Александровска" – София

Резюме. *Вродените болести на гликозилиране (CDG) са метаболитни заболявания, дължащи се на нарушено гликозилиране на гликопротеини и гликолипиди. Те са тежки и в повечето случаи мултисистемни заболявания. Най-често е засегната ЦНС. През последните години се отбелязва увеличаване на разнообразието на клиничната картина, с която се манифестира заболяването. Настоящият обзор цели повишаване на информираността на българските лекари за най-срещаната болест на гликозилирането – CDG тип Ia, предвид възможността за извършване в България на изоелектрично фокусиране на серумен трансферин – основен скринингов метод за откриване на заболяването.*

Ключови думи*: вродени болести на гликозилиране, скрининг, изоелектрично фокусиране на серумен трансферин*

M. Stancheva. *CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION TYPE IA*

Summary: *Congenital disorders of glycosylation (CDG) are genetic defects in the synthesis or attachment of the glycan moiety of glucoconjugates, particularly glycoproteins and glycolipids. With few exceptions, they are mostly severe multisystem diseases. The nervous system is mostly affected. During the last years, CDG show a large and steadily growing number of clinical presentations. The present review aims at further deepening the knowledge of Bulgarian medical specialists for the most common type of glycosylation disorders, CDG type Ia, in the context of the possibility to detect the disease in Bulgaria with the newly introduced screening method – isoelectrofocusing of serum transferrin.*

Key words: *congenital disorders of glycosylation, screening, serum transferrin isoelectrofocusing*

Вродените болести на гликозилирането (CDG) са нарастваща група метаболитни заболявания, дължащи се на нарушения в гликозилирането на гликопротеини и гликолипиди.

Най-често срещаното заболяване, свързано с нарушеното гликозилиране, е CDG тип Ia (PMM2), при който се установява ензимен дефицит на фосфоманомутаза 2 (PMM2), водещ до намаление на ГДФ маноза, прекурсор на манозата, необходима за биосинтеза на N-гликопротеини (гликани, свързани към амидната група на аспарагина посредством N-ацетилглюкозамин) [3, 13, 18, 19]. Клиничното протичане на заболяването се разделя условно на 4 стадия: ранен и късен инфантилен мултисистемен стадий, стадий на атаксия – умствено изоставане и късен адултен.

Инфантилният мултисистемен стадий се характеризира с аксиална хипотония, хипорефлексия, езотропия и умствено изоставане [36], проблеми с храненето, повръщане, диария, изоставане на растежа, липодистрофия с абнормно разпределение на подкожната мастна тъкан в глутеалните области, супрапубично, големите лабии, инвертирани мамили и дисморфичен фациес, включващ висока основа на носа, прогнатия, големи уши, като последният се описва от авторите на Северна Европа, но не и при пациенти от САЩ [8, 23, 24, 36].

Различават се две основни клинични форми [6]: 1. Неврологична форма със страбизъм, умствено изоставане, церебеларна хипоплазия, последваща периферна невропатия и пигментен ретинит през първото или второто десетилетие. 2. Неврологична мултивисцерална форма, при която са засегнати всички органи с изключение на белите дробове.

От страна на гастроинтестиналния тракт се установяват чернодробна фиброза, хепатопатия, повишени трансаминази (АСАТ и АЛАТ), които се нормализират спонтанно от 3-5-годишна възраст и остават нормални през целия живот. Чернодробната биопсия показва ламеларни инклузионни телца в макрофагите и в лизозомите на хепатоцитите, но не и в лизозомите на Купферовите клетки [18].

От страна на отделителната система се установяват нефротичен синдром, бъбречни кисти, хиперехогенност на бъбреците.

За сърдечно-съдовата система е характерен субклиничният перикарден излив, който може да се установи като случайна находка и спонтанно изчезва за една до две години. Вродени сърдеч-

ни малформации, хипертрофична кардиомиопатия или претампонада се срещат изключително рядко [17, 25, 27, 38]. През периода на ранното детство (1-3-годишна възраст) се установяват гърчове (фебрилни, комплексни парциални, ГТКП), които по правило се повлияват лесно от провежданата натиконвулсантна терапия. Близо 20% от децата екзитират през първата година поради невиреене, хипоаблуминемия, аспирационна пневмония, респираторен дистрес-синдром, бъбречна или мултиорганна недостатъчност [5, 12, 16, 42, 44]. Относително специфични симптоми на CDG Ia, като дисморфичен фациес, инвертирани мамили и абнормно разпределение на подкожна мастна тъкан, понякога липсват и при двете форми.

През късния инфантилен стадий и стадия на атаксия – умствено изоставане (между 3-10-годишна възраст) децата са със стационирана клинична картина – хипотония и церебеларна атаксия, забавяне в речевото развитие, не могат да ходят без помощни средства, IQ е от 40 до 60, с екстравертно поведение [18]. Наблюдават се инсултоподобни епизоди с преходна хемипареза (от няколко седмици до месеци), понякога свързани с температура, гърчове, дехидратация и травма, рядко с персистираща остатъчна хемипареза. В този стадий се установяват и пигментен ретинит, ставни контрактури и скелетни деформации [4, 10].

При възрастни заболяването се манифестира със стационирана умствена недостатъчност, периферна невропатия, прогресивни торакални и гръбначни изкривявания, преждевременно остаряване [18, 41]. При жените липсват вторични полови белези в резултат на хипергонадотропен хипогонадизъм [7, 25]. При някои жени с лапароскопия и ултразвук се установява липса на оварии [25, 33]. Мъжете са с нормална вирилизация по време на пубертета, но с намален обем на тестисите. Срещат се и други ендокринни нарушения: хипергликемия, индуцирана от хиперсоматотропизъм, хиперпролактинемия, инсулинова резистентност и коагулопатия с намален фактор IX и XI, антитромин, протеин C и протеин S [7]. Бъбречни микрокисти могат да се установят при ехография, но функцията на бъбреците обикновено е запазена [42].

Диагноза

За диагностициране на заболяването са необходими следните лабораторни изследвания: АСАТ, АЛАТ, общ белтък и албумин, ТСХ, свободен Т4, АКТХ, кортизол, растежен хормон, IGF1, коагулационен статус, белтък в урината, ФСХ, ЛХ, ехокардиография, ехография на бъбреците [7, 13, 18, 21, 24, 32].

Невроизобразяващи изследвания. Увеличена цистерна магна и IV вентрикул се наблюдават в кърмаческа и ранна детска възраст. В някои случаи се описват инфратенториални и супратенториални атрофични промени, Dandy-Walker малформация и малки кисти в бялото мозъчно вещество [20, 35]. Миелинизацията варира от нормална, забавена или недостатъчна [14]. Серийни КАТ, провеждани на три деца с CDG Ia [1], показват прогресираща церебеларна атрофия до 5-годишна възраст.

В практичен аспект за диагностика на CDG се използват различни методи: CDT-RIA, CDT-TIA, % CDT имунен метод, ИЕФ с имунофиксация или блотинг, агарозна електрофореза, SDS-PAGE, капилярно-зонова електрофореза, изследване на ензимна активност в левкоцити и фибробласти, радиоимунни методи, маноза и липид-свързани олигозахариди (LLO), HPLC, MS, ESI-MS, CE-ESI-MS, MALDI MS, MALDI-TOF, молекулярно-генетичен анализ и др.

Освен ИЕФ на трансферин в практиката се използва и ИЕФ на други гликопротеини, като тироксин-свързващ глобулин и алфа-1-антитрипсин, антитромбин III и по-рядко алфа-1-химотрипсин, феритин, алфа-2-антиплазмин, хаптоглобин, орозомукоид, витамин D-свързващ протеин, ретинален-свързващ протеин, фетуин, плазминоген, Zn-алфа 2-гликопротеин и хексозаминидаза, които са също подходящи за начален скрининг [40].

При провеждане на изоелектрично фокусиране на серумен трансферин при CDG Ia се установяват промени от тип I: намаляване на тетрасиалотрансферина и увеличение на асиало- и дисиалотрансферина. Прилагането на теста преди 3-седмична възраст е с противоречиви резултати [5, 41, 46]. Докладвани са случаи с диагноза CDG Ia и доказан ензимен дефицит с нормален тип при ИЕФ [11]. Възможно е патологичният тип при ИЕФ да се дължи на трансферинов протеинов вариант, което се доказва с третиране на серума с невраминидаза и последващо ИЕФ. В тези случаи за изясняване на резултата спомага изследването на ИЕФ на серумен трансферин от родителите.

Изследване на ензимната активност на фосфоманомутаза в левкоцити и фибробласти. При индивиди с тежка/класическа клинична картина на CDG Ia PMM ензимната активност във фибробласти и левкоцити е 0-10% от нормалната стойност [34, 45].

При индивиди с доказан ензимен дефицит мутационният анализ на PMM2 гена потвърждава диагнозата при 100% от случаите. До момента са описани повече от 70 мутации в Euroglycan Mutation Database [6, 18, 47]. От тях 59 мисенс/нонсенс мутации, две нуклеотидни субституции, три малки делеции, две малки инсерции/делеции и един случай на комплексно пренареждане.

Най-честата мутация е R141H, на второ място – F199L [23], като тези две мутации представляват 88% от всички мутации в Дания. Много автори докладват за липса на корелация между генотип и фенотип при CDG-Ia [9, 18, 47]. При всички пациенти, независимо от генотипа, се установяват основните неврологични симптоми на заболяването, а степента на извънневрологично засягане при различните мутации е различно. Така например С-терминалните мутации H218L, T237M и C241S могат да бъдат асоциирани с полек фенотип [30, 43]. Мутациите R141H/T226S, R141H/I132T и R141H/E139K са асоциирани с т.нар. неврологична форма, при която липсват перикардни изливи, коагулационни нарушения или засягане на храносмилателния тракт. При пациенти с най-честите мутации R141H/F119L се установява най-тежката клинична симптоматика с ранни и тежки затруднения при храненето, изоставане във физическото развитие, тежка хипотония, умствено изоставане, чернодробна дисфункция, чести субклинични перикардни изливи през първата година от живота. Генотипът, свързан с висока смъртност, е D188G/R141H, като 4 от 5-те деца с този генотип са екзитирали преди 2-годишна възраст, 5-ото дете на 10-годишна възраст е било в тежко увредено общо състояние [22, 31]. Мутацията V231M е асоциирана с тежка ранна смъртност, дължаща се на мултиорганна инсуфициенция. Хомозиготност или двойна хетерозиготност при мутации като R141H е несъвместима с живота [29, 37].

Честота. CDG Ia е най-честата форма на вродените болести на гликозилирането. Смята се, че честотата е 1:20 000 [18]. Очакваната честота на хетерозиготно носителство на PMM2 мутациите в датското население е 1/60-1/79 [29].

Терапевтично поведение. Кърмачетата и децата с CDG Ia се хранят с висококалорични адаптирани млека. Някои от тях имат нужда от назогастрална сонда или гастростома, сгъстяване на храната, изправено положение след хранене, антиациди, с оглед на ГЕР и/или персистиращо повръщане. Препоръчват се провеждане на физиотерапия и помощ от логопед. Зрителните нарушения се коригират с очила, консервативна терапия или хирургично лечение. Заместителна терапия с тиреоиден хормон се използва при повишен TSH и нисък свободен T4. При ниски нива на серумната маноза се прилага маноза per os. Рехидратация с интравенозни разтвори и физиотерапия се провеждат след инсултоподобните епизоди. Профилактиката на инсултоподобните епизоди е с аспирин в антиагрегантна доза. При възрастните с ортопедични усложнения се прилагат ортопедична терапия и физиотерапия, хирургично лечение на гръбначните изкривявания, използват се инвалидни колички и други ортезни средства. Ацетаминофен и други медикаменти, метаболизиращи се в черния дроб, се прилагат с внимание.

Генетично консултиране. CDG Ia се унаследява по автозомно-рецесивен път. Генетичният риск е 25% за раждане на болно дете, 50% за безсимптомно носителство, 25% за раждане на здраво дете. Пренатална диагноза при бременни и скрининг за хетерозиготно носителство са възможни, ако е известна PMM2 мутацията при пробанда.

Клинична диагноза. Клиничната картина е хетерогенна. Всяко дете с умствено изоставане и хипотония в комбинация с един от следните признаци: изоставане във физическото развитие, увеличени трансаминази, коагулопатия с ниски нива на фактори IX и XI, антитромбин, протеин С и/или протеин S, хипотиреоидизъм, езотропия, абнормно разпределение на подкожната мастна тъкан, включително супрапубично, инвертирани мамили, гърчове, инсултоподобни епизоди, понтоцеребеларна атрофия [2, 15], трябва да бъде изследвано посредством изоелектрично фокусиране на серумен трансферин.

При възрастни с данни от анамнезата и следните клинични признаци: церебеларен синдром, стационирана умствена недостатъчност, инсултоподобни епизоди, периферна невропатия със или без мускулна атрофия, късен пубертет при жени, малки тестиси при мъже, пигментен ретинит, прогресивна сколиоза със скъсяване на

трункуса, ставни контрактури, се налага изключване на заболяването с познатите методи [26, 39].

Диференциална диагноза. При диференциалната диагноза трябва да бъдат изключени синдромът на Prader–Willi, вродените мускулни дистрофии Fukuyama, мускул-око-мозък синдром (MEB) и синдромът на Walker-Warburg, вродените миопатии, митохондриални болести, пероксизомните болести, синдромът на Целвегер, дефектите на урейния цикъл и др. [28, 48].

Библиография

1. A k a b o s h i, S., K. Ohno et K. Takeshita. Neuroradiological findings in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – Neuroradiology, **37**, 1995, 491-495.
2. B l e n n o w, G. et T. F. McNeil. Neurological deviations in newborns at psychiatric high risk. – Acta Psychiatr. Scand., **84**, 1991, 179-184.
3. C a r c h o n, H. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type IA (phosphomannomutase-deficiency). – Biochim. Biophys. Acta., **1455**, 1999, 155-165.
4. C a s t e e l s, I. et al. Evolution of ophthalmic and electrophysiological findings in identical twin sisters with the carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1 over a period of 14 years. – Br. J. Ophthalmol., **80**, 1996, 900-902.
5. C l a y t o n, P. T., B. G. Winchester et G. Keir. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – J. Inherit. Metab. Dis., **15**, 1992, 857-861.
6. D e L o n l a y, P. et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. – J. Med. Genet., **38**, 2001, 14-19.
7. D e Z e g h e r, F. et J. Jaeken. Endocrinology of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 from birth through adolescence. – Pediatr. Res., **37**, 1995, 395-401.
8. E n n s, G. M. et al. Clinical and molecular features of congenital disorder of glycosylation in patients with type 1 sialotransferrin pattern and diverse ethnic origins. – J. Pediatr., **141**, 2002, 695-700.
9. E r l a n d s o n, A. et al. Scandinavian CDG-Ia patients: genotype/phenotype correlation and geographic origin of founder mutations. – Hum. Genet., **108**, 2001, 359-367.
10. F i u m a r a, A. et al. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I: ophthalmic aspects in four Sicilian patients. – Br. J. Ophthalmol., **78**, 1994, 845-846.
11. F l e t c h e r, J. M. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: beyond the screen. – J. Inherit. Metab. Dis., **23**, 2000, 396-398.
12. G a r c i a S i l v a, M. T. et al. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and pericardial effusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – J. Inherit. Metab. Dis., **19**, 1996, 257-259.
13. G r u n e w a l d, S., G. Matthijs et J. Jaeken. Congenital disorders of glycosylation: a review. – Pediatr. Res., **52**, 2002, 618-624.
14. H o l z b a c h, U. et al. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral abnormalities in children with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – Acta Paediatr., **84**, 1995, 781-786.
15. H o r s l e n, S. P. et al. Olivopontocerebellar atrophy of neonatal onset and disialotransferrin developmental deficiency syndrome. – Arch. Dis. Child., **66**, 1991, 1027-1032.
16. H u t c h e s s o n, A. C., R. G. Gray, D. A. Spencer et G. Keir. Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome; multiple abnormalities and diagnostic delay. – Arch. Dis. Child., **72**, 1995, 445-446.
17. J a e k e n, J. et H. Carchon. Congenital disorders of glycosylation: the rapidly growing tip of the iceberg. – Curr. Opin. Neurol., **14**, 2001, 811-815.
18. J a e k e n, J. et G. Matthijs. Congenital disorders of glycosylation. – Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet., **2**, 2001, 129-151.
19. J a e k e n, J., H. Stibler et B. Hagberg. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. A new inherited multisystemic disease with severe nervous system involvement. – Acta Paediatr. Scand. Suppl. **375**, 1991, 1-71.
20. J e n s e n, P. R., F. J. Hansen et F. Skovby. Cerebellar hypoplasia in children with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – Neuroradiology, **37**, 1995, 328-330.
21. K j a e r g a a r d, S., J. Muller et F. Skovby. Prepubertal growth in congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia). – Arch. Dis. Child., **87**, 2002, 324-327.
22. K j a e r g a a r d, S., M. Schwartz et F. Skovby. Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype. – Arch. Dis. Child., **85**, 2001, 236-239.
23. K j a e r g a a r d, S., F. Skovby et M. Schwartz. Absence of homozygosity for predominant mutations in PMM2 in Danish patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. – Eur. J. Hum. Genet., **6**, 1998, 331-336.
24. K r a s n e w i c h, D. et W. A. Gahl. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – Adv. Pediatr., **44**, 1997, 109-140.
25. K r i s t i a n s s o n, B. et al.. The heart and pericardial effusions in CDGS-I (carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I). – J. Inherit. Metab. Dis., **21**, 1998, 112-124.
26. K r i s t i a n s s o n, B., H. Stibler et L. Wide. Gonadal function and glycoprotein hormones in the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome. – Acta Paediatr., **84**, 1995, 655-659.
27. M a r q u a r d t, T. et J. Denecke. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. – Eur. J. Pediatr., **162**, 2003, 359-379.
28. M a r q u a r d t, T. et al. Severe transient myocardial ischaemia caused by hypertrophic cardiomyopathy in a patient with congenital disorder of glycosylation type Ia. – Eur. J. Pediatr., **161**, 2002, 524-527.
29. M a r t i n, P. et H. Freeze. Glycobiology of neuromuscular disorders. – Glycobiology, 13, 2003, 67R–75R.
30. M a t t h i j s, G. et al. Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia). – Hum. Mutat., **16**, 2000, 386-394.
31. M a t t h i j s, G., E. Schollen, L. Heykants et S. Grunewald. Phosphomannomutase deficiency: the molecular basis of the classical Jaeken syndrome (CDGS type Ia). – Mol. Genet. Metab., **68**, 1999, 220-226.
32. M a t t h i j s, G. et al Lack of homozygotes for the most frequent disease allele in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A. – Am. J. Hum. Genet., **62**, 1998, 542-550.
33. M i l l e r, B. S. et H. H. Freeze. New disorders in carbohydrate metabolism: congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. – Rev. Endocr. Metab. Disord., **4**, 2003, 103-113.

34. O h z e k i, T. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome in a girl with hypogonadism due to inactive follicle stimulating hormone. – Horm. Metab. Res., **25**, 1993, 646-648.
35. P a n n e e r s e l v a m, K. et H. H. Freeze. Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts. – J. Clin. Invest., **97**, 1996, 1478-1487.
36. P e t e r s, V. et al. Congenital disorder of glycosylation IId (CDG-IId) -- a new entity: clinical presentation with Dandy-Walker malformation and myopathy. – Neuropediatrics., **33**, 2002, 27-32.
37. P e t e r s e n, M. B. et al. Early manifestations of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – J. Pediatr., **122**, 1993, 66-70.
38. S c h o l l e n, E. et al. Comparative analysis of the phosphomannomutase genes PMM1, PMM2 and PMM2psi: the sequence variation in the processed pseudogene is a reflection of the mutations found in the functional gene. – Hum. Mol. Genet., **7**, 1998, 157-164.
39. S i l v a, M. et al. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and pericardial effusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – J. Inher. Metab. Dis., **19**, 1996, 257-259.
40. S t i b l e r, H. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome: clinical expression in adults with a new metabolic disease. – J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., **57**, 1994, 552-556.
41. S t i b l e r, H. et J. Jaeken. Carbohydrate deficient serum transferrin in a new systemic hereditary syndrome. – Arch. Dis. Child., **65**, 1990, 107-111.
42. S t i b l e r, H. et F. Skovby. Failure to diagnose carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome prenatally. – Pediatr. Neurol., **11**, 1994, 71.
43. S t r o m, E. H. et al. Renal cysts in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – Pediatr. Nephrol., **7**, 1993, 253-255.
44. T a y e b i, N. et al. A deletion-insertion mutation in the phosphomannomutase 2 gene in an African American patient with congenital disorders of glycosylation-Ia. – Am. J. Med. Genet., **108**, 2002, 241-246.
45. V a n d e r K n a a p, M. S. et al. Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type I carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. – J. Inherit. Metab. Dis., **19**, 1996, 787-791.
46. V a n S c h a f t i n g e n, E. et J. Jaeken. Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. – FEBS Lett., **377**, 1995, 318-320.
47. V a r k i, A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. – Glycobiology, **3**, 1993, 97-130.
48. W e s t p h a l, V. et al. Functional analysis of novel mutations in a congenital disorder of glycosylation Ia patient with mixed Asian ancestry. – Mol. Genet. Metab., **73**, 2001, 71-76.
49. Y o s h i d a, A. et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. – Dev. Cell., **1**, 2001, 717-724. [PubMed].

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Станчева
Университетска детска болница
УМБАЛ "Александровска"
бул." Г. Софийски" № 1
1431 София
03592 9230 640

Постъпила – 29.12.2008 г.